

· 临床研究 ·

帕金森病病因研究

陈 彪 刘焯霖 梁秀龄 潘锡榜

(神经病学教研室)

提 要 本研究通过以医院为基础的帕金森病(PD)病例对照回顾性调查,了解PD病人的家族发病、环境暴露并测定头发中锰、铜、镉、铅和汞元素的含量,分析其与PD的关系。结果提示PD的发生是由遗传易感性、神经系统老化和环境危险因素三者共同作用的结果,原发性PD病人可能存在锰代谢缺陷。

关键词 帕金森病 遗传易感性 环境危险因素 锰代谢缺陷

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是神经系统常见病之一,至今PD的病因及机理尚未完全清楚,尽管多数学者认为遗传易感性、年龄老化和环境危险因素与PD的发生有关,但仍存在较多争论^[1,2]。PD的家族聚集现象和一些因服用抗精神病药物所致的帕金森综合征病人家族中PD或帕金森综合征发生率高均支持遗传易感性的存在,双生子调查获得较低的一致发病率又使人们怀疑遗传因素的作用^[3]。据查新资料显示,国内外对PD的病因研究只分别从流行病学和遗传学等不同角度进行,至今尚未见有对PD作全面和大规模病因研究的文献报道。本研究旨在通过以医院为基础的病例对照回顾性调查,了解PD病人的家族发病、环境暴露、生活经历和食物因素等情况,探讨与PD有关的危险因素,并测定头发中锰、铜、铅、镉和汞元素含量,分析其与PD的关系,为预防和治疗PD提供一些有用的线索。

对象与方法

研究对象

1. 遗传因素调查 先证病例88例,其中男性60例,女性28例。年龄31~77岁,平均58岁。发病年龄30~75岁,平均52.4岁。病程7个月~20年,平均5.3年。病情按Hoehn和Yahr分级,平均为3.14级。对照组88例,年龄31~77岁,平均58.17岁。

2. 环境危险因素和生活经历及食物因素调查 PD病人94例,其中男性64例,女性30例。年龄28~77岁,平均58.02岁。发病年龄27~75岁,平均52.73岁。病程0.58~20.42年,平均5.29年。病情按Hoehn和Yahr分级,平均为3.1级。对照组188例,其中男性128例,女性60例。年龄25~77岁,平均58.1岁。发病年龄20~77岁,平均55.51岁。病程0~15年,平均2.53年。

3. 头发中锰、铜、铅、镉和汞元素测定 72例PD病人及72例配对对照,其中男性48对,女性24对。PD病人年龄31~76岁,平均58.25岁。发病年龄30~68岁,平均52.57岁。病程7个月~20年,平均5.8年。按Hoehn和Yahr病情分级,平均为3.15级。43对PD病人和对照(男性29对,女性14对)仅测定锰、铜和镉,15对(男性9对,女性6对)仅测定汞,14对(男性10对,女性4对)测定锰、铅、铜、镉和汞。有染发或近期烫发者及有肝肾疾病者除外。

4. 病例与对照研究选择标准 病例和对照均来自本院神经科门诊或病房。(1)PD病人诊断标准:25岁以后起病。存在至少2个或以上如下症状或体征:运动迟缓、齿轮样肌张力增高、位置性反射障碍和静止性震颤。有以下情况者不作研究对象:①存在可继发引起PD表现的病史,②有过或正使用可致PD症状的药物者,③存在其它提示更广泛的神经系统

损害的体征，④存在生理或智能上的缺陷导致不能完成本研究者。(2) 对照：在选择 PD 病例时随机抽取同期神经科门诊或病房 2 个年龄 (± 3 岁)、性别、民族相同的病人作对照。对照病例选择标准为：①没有继发性 PD 病史，②没有使用过可致 PD 症状的药物，③没有存在其它提示更广泛的神经系统损害的体征，④没有生理和智能上的缺陷，⑤没有严重的脑外伤、脑肿瘤和脑血管病史，⑥患者患有颈或腰椎病、椎间盘脱出、坐骨神经痛、慢性肌源性腰背痛、Bell 麻痹、偏头痛、紧张性头痛和脊髓外伤。

研究方法

每例 PD 病人和对照均经 2 位神经科医生详细询问病史和检查，还需进行经修订的适合中国人的简易精神状态测验^[4]，确诊为 PD 病人或合适对照时才作进一步的调查询问，填写详细的调查表。在遗传家族史调查中，登记所有提示存在肢体震颤和僵硬、动作缓慢和减少、表情发呆、慌张步态、起困难和肢体运动不协调等情况的可疑家族患者，通过亲自检查、询问和写信给当时经治医生及最接近的亲属了解患者发病情况及诊断，并结合阅读病历给予诊断。部分 PD 病人及对照在调查会晤 1 周后进行第 2 次询问，计算重复可靠性。根据 Mantel—Haenszel 公式计算 1:2 配对资料的相对危险性及其可信限并进行显著性检验。根据 Falconer 公式计算遗传率及标准差。头发中锰和铜元素采用 Jarrell—Ash 810 型火焰原子吸收分光光度计测定。铅和镉元素采用 PZ-1 型无火焰分光光度计测定。汞元素采用 CH 7601 型汞分析仪测定。数据的统计处理采用计量资料的配对 t 检验，逐步回归分析及相关分析。

结 果

遗传因素调查

病例组和对照组样本人数及病例分布情况见表 1。在本组一级亲属中，病例组发现 3 个家族共 7 例 PD 患者和 2 个家族 3 例原发性震颤 (essential tremor, ET) 患者。对照组仅发

表1 一级亲属中PD和ET患病情况

		例数	PD	ET
父母	病人	176	3	1
	对照	176	1	0
同胞	病人	366	2	2
	对照	318	0	0
子女	病人	304	2	0
	对照	297	0	0
合计	病人	846	7	3
	对照	791	1	0

现 1 个家族 1 例 PD 患者。在不完整的二级亲属中 (指除祖父母和外祖父母外的所有二级亲属)，病例组发现 1 个家族 1 例 PD 患者和 1 个家族 2 例 ET 患者，对照组发现 1 个家族 1 例 PD 患者。本组一级亲属中 PD 家族史发生率在病例组为 3.41%，而对照组为 1.14%。病例组中 ET 阳性家族史发生率为 2.3%。一级亲属中，病例组 PD 家族患病率为 0.83%，而对照组为 0.13%，病例组明显高于对照组 (P < 0.05)。在 88 例 PD 病人中，发现 2 例合并有 ET，约占 2.27%。PD 遗传率为 38.02 ± 8.34%。

环境危险因素调查

环境危险因素病例对照研究结果见表 2。分析显示工作或居住在钢铁厂、工业化学品厂和印刷厂周围的人患 PD 的危险性明显升高。尽管结果显示居住在葡萄园附近或种植葡萄或有职业或居住环境暴露于玻璃厂和酒厂的人患 PD 危险性明显升高，然而由于只有少数病例和对照不一致的情况以及可信限过宽，因此它们与 PD 的关系仍有待进一步证实。有职业或居住环境暴露于工业化学品厂的 PD 病人与无此因素暴露的 PD 病人的平均发病年龄、病程及病情均无显著性差异。

既往病史调查

结果见表 3，结果显示 13.83% 的 PD 病人和 5.32% 的对照有病前脑外伤史，发病前脑外伤与 PD 发病有明显关系，有脑外伤史者 PD 患病危险性显著升高 (P < 0.05)。30 岁前习惯饮咖啡或乳制品者患 PD 的危险性显著升高 (P < 0.05)。

表2 环境危险因素病例对照研究结果

危险因素	+++	++-/++	+-	---	---/---	---	OR值	95%可信限	χ^2	P
工业化学制品厂	1	15	23	6	15	33	2.18	1.33~3.85	8.27	<0.005
印刷厂	0	1	15	0	4	74	7.75	2.86~20.97	16.26	<0.005
钢铁厂	0	1	11	0	6	76	3.83	1.38~10.63	6.67	<0.01
酒厂	0	0	6	0	2	86	6	1.15~31.32	4.52	<0.05
玻璃厂	0	0	6	0	0	88	1.7E+38		9.19	<0.005
塑料厂	0	2	11	0	10	71	2.4	0.95~6.09	3.397	>0.05
化学仓库	0	0	6	0	3	85	4	0.86~18.6	3.13	>0.05
农药厂	0	0	4	0	1	89	8	0.77~83.3	3.03	>0.05
化工厂	0	4	13	0	17	60	1.77	0.79~3.92	1.95	>0.2
橡胶厂	0	1	6	0	5	82	2.6	0.63~10.67	1.76	>0.2
制药厂	0	2	3	0	9	75	2	0.66~6.11	1.48	>0.2
化肥厂	0	1	4	0	3	86	3	0.44~29.3	1.27	>0.2
木工厂	0	4	9	2	22	57	0.85	0.27~2.61	0.08	>0.05
造纸厂	0	1	5	0	6	82	1.83	0.35~9.67	0.51	>0.05
纺织厂	0	8	8	1	18	59	1.2	0.36~3.97	0.09	>0.05
农村居住	13	15	10	15	25	16	0.64	0.37~1.1	2.63	>0.05
养猪	13	16	8	12	25	20	0.65	0.36~1.18	1.97	>0.2
养鸡鸭	13	16	9	14	24	18	0.65	0.37~1.15	2.16	>0.05
喝井水	10	22	10	11	26	15	0.88	0.44~1.73	0.147	>0.05
种葡萄	0	0	5	0	1	88	10	1.24~80.4	4.69	>0.05
种橡胶	0	0	3	0	0	91	1.7E-38		3.38	>0.05
种棉花	0	1	4	0	2	87	4.5	0.61~33.4	2.16	>0.2
种水稻	0	2	3	0	13	76	0.62	0.12~3.15	0.34	>0.05
种小麦	1	2	5	9	1	21	0.63	0.24~1.64	0.89	>0.05

“+”表示阳性暴露，“-”表示阴性暴露，第一个符号表示PD病例，后两个符号表示配对对照；环境因素致病的比值比用OR(odds ratio)值来表示，表3相同

表3 生活经历和食物因素病例对照研究结果

危险因素	+++	++-/++	+-	---	---/---	---	OR值	95%可信限	χ^2	P
脑外伤	0	0	13	0	10	71	2.6	1.08~3.24	4.57	<0.05
患麻疹	9	17	10	9	28	17	0.8	0.42~1.53	0.44	>0.05
抽烟	12	14	7	11	26	24	0.58	0.32~1.08	2.59	>0.05
喝咖啡	0	1	21	0	13	59	3.31	1.66~6.58	11.6	<0.005
食乳制品	2	10	22	4	16	40	2.25	1.27~3.97	7.81	<0.005
喝酒	6	13	15	5	19	36	1.48	0.79~2.78	1.5	>0.05
壳类食物	36	18	6	16	10	8	0.71	0.38~1.34	1.1	>0.05
蚕豆	37	22	6	17	10	2	0.77	0.41~1.44	0.66	>0.05
黄豆制品	79	11	1	2	1	0	2.6	0.54~12.6	1.41	>0.05
小麦制品	82	8	1	3	0	0	1.67	0.23~11.9	0.26	>0.05
猪油	54	18	3	14	5	0	0.73	0.35~1.53	0.7	>0.05
喝茶	17	23	13	12	20	9	1.11	0.55~2.25	0.09	>0.05

“+”表示阳性暴露，“-”表示阴性暴露，第一个符号表示PD病例，后两个符号表示配对对照

头发中锰、铜、铅、镉和汞元素测定

PD病人发锰含量(2.34±1.16ppm)显著低于配对对照(2.95±1.61ppm)($P<0.01$)。未发现PD病人发锰含量与发病年龄、病程长短及病情轻重有关。回归分析显示PD病人发锰降低的相对危险度为0.6528(95%可信限为0.4513~0.9442)。未发现PD病人发中铜、铅、镉和汞含量、发病年龄、病程及病情显著影响发锰含量。未发现发锰降低与服用左旋多巴的剂量相关($r=0.014$, $F=0.4636$),提示发锰降低与服用左旋多巴无关。PD病人与配对对照发中铜、铅、镉和汞的含量无显著性差异。

讨 论

一般认为PD的发生是由于多巴胺能神经元丢失而致多巴胺减少以至不能维持正常生理功能的一种“阈值”现象。这种神经元的丧失是在正常老化过程的基础上,受到遗传决定的易感性和整个生命过程中受到的环境危险因素作用的影响^[1,2]。因此,年龄老化和遗传易感性及环境危险因素的共同作用才导致PD发生,本研究的结果证实了这种观点。

从本研究结果中可以看出遗传因素虽然在PD的发生中不是起主导作用,但它以多因子遗传的方式影响和决定了PD发生的易感性。本研究计算所得的PD遗传率(38%)与Kondo^[5](22%)和Martin^[6](40%)报告的遗传率极相似。许多研究证实PD病人在发病前就已经存在多巴胺神经元数量的减少。Eldridge^[7]曾假设双生子调查中那些患PD的孪生子是由于他们的多巴胺能神经元发育形成较少的缘故,认为在胚胎发育阶段,某种起决定作用的因素可以影响黑质中多巴胺神经元的最终发育数量,这种因素对PD的发生起决定性作用,它可能决定了PD发生的遗传易感性,而锰则可能是这种因素之一。

本研究提示PD的发生是由遗传易感性、神经系统老化和环境危险因素三者共同作用的结果。遗传易感性是由遗传基因和影响多巴胺

能神经元发生发育的因素相互作用决定的。由于环境毒素的暴露使得本来就有多巴胺能神经元发育缺陷的黑质-纹状体系统的多巴胺神经元细胞死亡的正常老化过程加快,多巴胺产生减少,当细胞数量减少和多巴胺产量降低至一定程度($<80\%$)而不能再维持正常生理功能时,出现临床症状而发生PD。这一变性过程很可能与自由基的产生与蓄积有关^[7]。锰不但对多巴胺能器的成熟和功能有影响,同时它本身(二价锰)还是一种有效的超氧化物自由基的清除剂,并且辅助谷胱甘肽过氧化酶清除脂质过氧化物和参与组成依赖于锰的超氧化物歧化酶的活性中心,因此,锰代谢的缺陷既可影响多巴胺神经元的发生,又可能导致清除自由基的障碍^[7]。

(本文为博士研究生毕业论文综合稿,全文曾于1989年10月意大利锡耶纳市举行的“对影响人类健康的环境危险因素的多因子评估”研讨会和1989年11月日本东京第二届国际阿采尔曼病和帕金森病会议及1988年12月海口市全国第三届神经遗传病学会议上宣读,并获1990年国家教委科研三等奖)

参 考 文 献

1. Calne DB, et al. Etiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983;II(8365):1457
2. Barbeau A. Etiology of Parkinson's disease: A research strategy. *Can J Neurol Sci* 1984;11:24
3. Ward CD, et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983;33(7):815
4. Folstein MF, et al. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189
5. Kondo K, et al. Parkinson's disease: genetic analysis and evidence of a multifactorial etiology. *Mayo Clin Proc* 1973;48:465
6. Martin WE, et al. Parkinson's disease: A genetic study. *Brain* 1973;96:495
7. Eldridge R, et al. The low concordance rate for Parkinson's disease in twins, A possible explanation. *Neurology* 1984;34:1354

A STUDY ON ETIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE

Chen Biao Liu Zhuolin Liang Xiuling Pan Xibang

(Neurological Department, First Affiliated Hospital)

This research, a hospital-based case control study, tried to study the family prevalences of Parkinson's disease (PD) and environmental exposures for PD, and to analyze the relationship between manganese, copper, cadmium, lead, mercury and PD through the measurement of metals in hair of PD cases and matched controls.

The results suggested that PD may be the combined product of genetic susceptibility, ageing of nervous system and environmental risk factors. The PD patients may have manganese metabolism defect.

Key words Parkinson's disease Genetic susceptibility Environmental risk factors Manganese metabolism defect

· 简 讯 ·

中央卫生部在我校召开医药卫生科技成果推广应用工作研讨会

在春意浓浓、百花盛开的广州，一个具有十分重要的意义的盛会在中山医科大学召开，这就是卫生部医药卫生科技成果推广应用工作研讨会。

3月4日中山医科大学永生楼讲学厅。汇集了来自全国各地、各个方面、各个学科、各个领域的134位代表，他们在为期7天的会议中就如何开展医药卫生科技成果的推广应用方面的工作共同研讨。陈敏章部长在百忙中从四川赶来参加会议并在会上作了重要讲话，高度评价了这次会议。认为这是我国医药卫生科技发展史上带有创见性的一次重要会议。会议期间陈部长在中山医科大学校领导陪同下参观了为配合这次会议召开而举办的医药卫生科技成果展览，并为中山医科大学专利事务所成立5周年题词留念。卫生部

科技司秦新华副司长自始至终参加了会议，并在会上讲话。她回顾了几年来医药卫生科技成果推广应用工作情况，提出了今后的工作意见和具体要求。湖南省卫生厅、总后卫生部、中山医科大学、中国医学科学院、中国预防医学科学院、第一军医大学、江西省卫生厅、吉林省卫生厅等单位代表在大会上介绍了在科技成果推广应用方面的经验。与会代表们就医药卫生科技成果推广应用工作中的一些具体问题，如技术市场管理、成果登记、计算机管理、推广应用奖励、推广应用基金等问题进行了详细而热烈的讨论。3月10日会议完满结束，在一片热烈掌声中卫生部科技司成果处王秀峰处长宣布会议闭幕，明年相会在上海。

(冯世容)